Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 13/01/2017. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Rev Esp Cardiol. 2017;70(1):42–49

Artículo original

Utilidad de un policomprimido cardiovascular en el tratamiento de pacientes en prevención secundaria en España: un estudio de coste-efectividad

Vivencio Barrios[a,*], Lisette Kaskens[b], José María Castellano[c,d,e], Juan Cosin-Sales[f], José Emilio Ruiz[b], Ilonka Zsolt[b], Valentín Fuster[c,d] y Alfredo Gracia[b]

[a] Departamento de Cardiología Adultos, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España
[b] Departamento Científico, Ferrer, Barcelona, España
[c] Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III, Madrid, España
[d] Icahn School of Medicine Mount Sinai, Nueva York, Estados Unidos
[e] Servicio de Cardiología, HM Hospitales, Hospital Universitario HM Montepríncipe, Boadilla del Monte, Madrid, España
[f] Servicio de Cardiología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

Historia del artículo:
Recibido el 25 de febrero de 2016
Aceptado el 27 de mayo de 2016
On-line el 26 de julio de 2016

Palabras clave:
Prevención secundaria cardiovascular
Policomprimido
Adherencia
Coste-efectividad

RESUMEN

Introducción y objetivos: Estimar los beneficios en salud y el coste-efectividad de una intervención con un policomprimido (ácido acetilsalicílico 100 mg, atorvastatina 20 mg y ramipril 10 mg) para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español en comparación con la monoterapia múltiple.

Métodos: Se utilizó una versión adaptada de un modelo de Markov publicado recientemente y desarrollado y validado en Microsoft Excel para evaluar el coste-efectividad del policomprimido frente a sus monocomponentes combinados en un horizonte temporal de 10 años. La población incluida en el modelo tenía antecedentes de infarto de miocardio y una media de edad de 64,7 años, y la mayoría eran varones. Los parámetros de entrada se obtuvieron de una revisión sistemática de la literatura que informara sobre eficacia, adherencia, utilidades y costes. Los resultados del modelo se expresan en eventos evitados, costes incrementales, años de vida incrementales, años de vida ajustados por calidad incrementales y la razón de coste-efectividad incremental.

Resultados: En 10 años, la utilización de un policomprimido cardiovascular en lugar de sus monocomponentes evitaría 46 eventos cardiovasculares no fatales y 11 fatales por cada 1.000 pacientes tratados. Además, el policomprimido es una estrategia más efectiva y más barata. En el análisis probabilístico del caso base, se observa un 90,9% de probabilidad de que el policomprimido sea una estrategia coste-efectiva para una disposición a pagar 30.000 euros por año de vida ajustado por calidad comparada con la monoterapia múltiple.

Conclusiones: Se demuestra que el policomprimido es una estrategia coste-efectiva para el Sistema Nacional de Salud español con potencial beneficio clínico.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Usefulness of a Cardiovascular Polypill in the Treatment of Secondary Prevention Patients in Spain: A Cost-effectiveness Study

Keywords:
Secondary cardiovascular prevention
Polypill
Adherence
Cost-effectiveness

ABSTRACT

Introduction and objectives: To estimate the health benefits and cost-effectiveness of a polypill intervention (aspirin 100 mg, atorvastatin 20 mg, ramipril 10 mg) compared with multiple monotherapy for secondary prevention of cardiovascular events in adults with a history of myocardial infarction from the perspective of the Spanish National Health System.

Methods: An adapted version of a recently published Markov model developed and validated in Microsoft Excel was used to compare the cost-effectiveness of the polypill with that of its combined monocomponents over a 10-year time horizon. The population included in the model had a mean age of 64.7 years; most were male and had a history of myocardial infarction. The input parameters were obtained from a systematic literature review examining efficacy, adherence, utilities, and costs. The results of the model are expressed in events avoided, incremental costs, incremental life years, incremental quality-adjusted life years, and the incremental cost-effectiveness ratio.

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Ramón y Cajal, Ctra. de Colmenar km 9,100, 28034 Madrid, España.
Correo electrónico: vivenciobarrios@gmail.com (V. Barrios).

http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.05.011
0300-8932/© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 13/01/2017. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Results: Over a 10-year period, use of the cardiovascular polypill instead of its monocomponents simultaneously would avoid 46 nonfatal and 11 fatal cardiovascular events per 1000 patients treated. The polypill would also be a more effective and cheaper strategy. Probabilistic analysis of the base case found a 90.9% probability that the polypill would be a cost-effective strategy compared with multiple monotherapy at a willingness-to-pay of 30 000 euros per quality-adjusted life year.
Conclusions: The polypill would be a cost-effective strategy for the Spanish National Health System with potential clinical benefits.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en
© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

AAS: ácido acetilsalicílico
AVAC: año de vida ajustado por calidad
IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina
NNT: número de pacientes que es necesario tratar

INTRODUCCIÓN

El deterioro de la salud de la población y el aumento de la prevalencia de las enfermedades crónicas es un problema mundial cuyas causas son multifactoriales y complejas. El envejecimiento de la población, junto con la expansión de los malos hábitos nutricionales, la obesidad y la hipertensión, contribuye cada vez más a un desarrollo epidémico de las enfermedades cardiovasculares[1]. En este contexto, la población sometida a regímenes farmacológicos crónicos y el número de pacientes polimedicados han sufrido un incremento significativo, lo que a su vez ha puesto de manifiesto la alarmante baja tasa de adherencia farmacológica en prevención tanto primaria como secundaria. Tanto es así, que la adherencia de los pacientes a los tratamientos crónicos es una de las prioridades de la agenda de Salud Pública de la Unión Europea[2]. A pesar de la eficacia demostrada de los fármacos utilizados en prevención secundaria, la adherencia de estos pacientes se ha estimado en tan solo un 57%[3]. La baja adherencia terapéutica tiene impacto sanitario y económico y se asocia a fracaso en la consecución de los objetivos terapéuticos y mayores tasas de hospitalizaciones y muerte. Las estimaciones de riesgo tanto relativo como absoluto demuestran que una proporción considerable de los eventos cardiovasculares pueden ser atribuibles a la mala adherencia terapéutica (aproximadamente el 9% en Europa)[4]. Ho et al.[5] encontraron que la falta de adherencia a fármacos cardioprotectores era común: el 22% con los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), el 26% con las estatinas y el 29% con los bloqueadores beta. Parte de la carga del coste asociado a la enfermedad cardiovascular recae en la falta de eficacia terapéutica derivada de la falta de adherencia. De hecho, los costes directos e indirectos derivados de la falta de adherencia en Estados Unidos se han calculado entre 100.000 y 289.000 millones de dólares anuales[6,7]. Este es uno de los motivos que ha impulsado a industria, aseguradoras y agencias reguladoras y gubernamentales a buscar fórmulas que promuevan la adherencia de manera eficaz y coste-efectiva.

El coste-efectividad del policomprimido se ha estudiado en múltiples entornos socioeconómicos[8]. Más recientemente se han publicado los resultados de un modelo de Markov alimentado con datos de ensayos clínicos para analizar el papel de un policomprimido cardiovascular en prevención secundaria en Reino Unido[9]. Dicho modelo comparó la utilización de un policomprimido (compuesto por ácido acetilsalicílico [AAS] 100 mg, atorvastatina 20 mg y ramipril 10 mg) con monoterapia. El modelo estimó que, por cada 10% de incremento en el grado de adherencia, se puede prevenir el 6,7% de los eventos cardiovasculares fatales y no fatales adicionales. Con base en estos y otros resultados, la utilización de un policomprimido cardiovascular en prevención secundaria podría ser una estrategia con un bajo cociente de coste-efectividad para prevenir eventos cardiovasculares.

En este artículo se explora el cociente de coste-efectividad de una estrategia de tratamiento en prevención secundaria mediante un policomprimido con AAS 100 mg, atorvastatina 20 mg y ramipril 10 mg en comparación con la monoterapia múltiple en el entorno del Sistema Nacional de Salud español.

MÉTODOS

Diseño del modelo

Se utilizó una versión adaptada de un modelo de Markov para Reino Unido con ciclos de 3 meses, publicado recientemente[9] y desarrollado en Microsoft Excel, para evaluar los resultados cardiovasculares, los costes y los beneficios y estimar la razón de coste-efectividad incremental por año de vida y año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganados de un policomprimido en un horizonte temporal de 10 años. El análisis adoptó la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español, incluyendo datos de mortalidad no cardiovascular de la población española y costes para España. La población incluida en el modelo está formada por pacientes de más de 40 años, con antecedente de infarto de miocardio más de 1 año antes, por lo que deberían recibir un tratamiento basado en antiagregación preferentemente con AAS, una estatina y un IECA. La elección de la población se basó en un estudio de Zeymer et al.[10]. La población tenía una edad media de 64,7 años y el 72% eran varones con diagnóstico previo de infarto de miocardio. Estos pacientes son susceptibles de sufrir 1 de los 5 eventos cardiovasculares siguientes: síndrome coronario agudo, ictus no fatal, insuficiencia cardiaca congestiva que requiere hospitalización, procesos de revascularización no planeados o muerte atribuible a problemas cardiovasculares. Los pacientes también pueden sufrir una muerte que no esté asociada a problemas cardiovasculares. Los pacientes que sufren un evento cardiovascular no fatal permanecen en la fase aguda (estados de salud 3a, 4a, 5a, 6a), en la que permanecen durante un ciclo del modelo, después del cual progresan hacia posíndrome coronario agudo (estado de salud 7), posinsuficiencia cardiaca congestiva (estado de salud 8) o posictus (estado de salud 9). El diagrama del modelo se encuentra en la figura 1. El modelo no refleja todas las posibles opciones de la realidad, ya que precisaría de las probabilidades de transición para cada estado, datos de los que no se dispone en la bibliografía por el momento.

Los pacientes pueden padecer alguno de los distintos eventos clínicos según unas ecuaciones clave que reflejan la probabilidad

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 13/01/2017. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

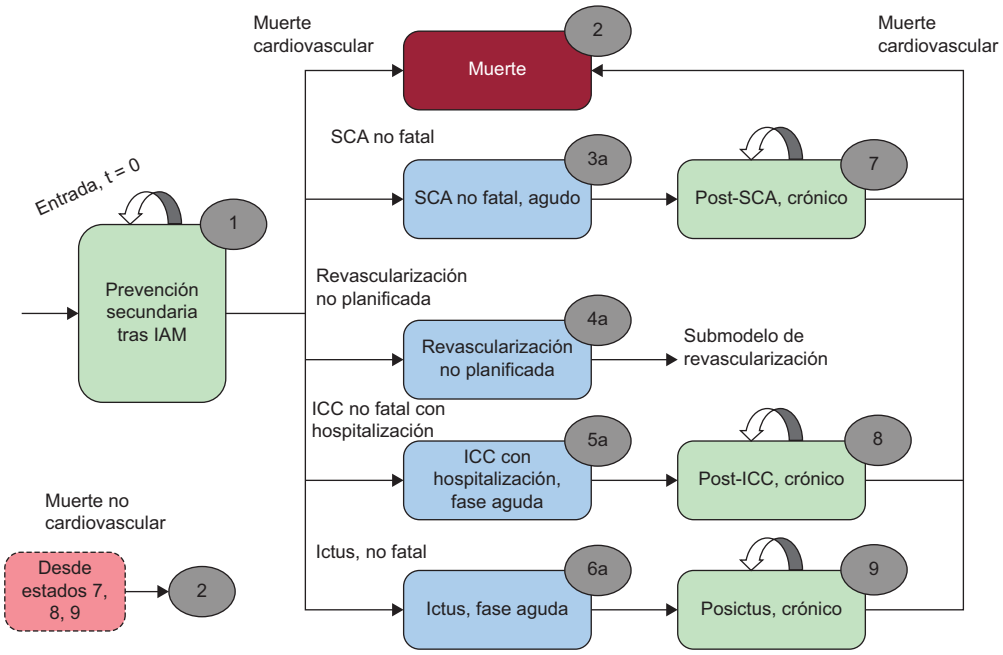

Figura 1. Diagrama del modelo. IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; SCA: síndrome coronario agudo.

final de un paciente de sufrir 1 de los 5 eventos cardiovasculares en función de la adherencia a su medicación. Las tasas se determinan en función de la adherencia a AAS, estatina e IECA además de la reducción del riesgo relativo con cada una de las 3 medicaciones en tipos específicos de eventos cardiovasculares para los pacientes adherentes y no adherentes. Se aplicó una tasa de descuento del 3% a los resultados en salud y los costes.

Parámetros de entrada

La mayoría de los datos del modelo se obtuvieron de una revisión de la literatura realizada mayoritariamente en un estudio anterior[9], que informara sobre la eficacia de AAS, estatinas e IECA para prevención secundaria en pacientes con enfermedad cardiovascular existente, los costes, el uso de recursos sanitarios, las utilidades asociados a las enfermedades cardiovasculares existentes, la prevención secundaria y los supuestos del modelo. Los datos de adherencia a los medicamentos en prevención secundaria en este estudio provienen del estudio SPACE[11].

Eficacia

La estimación de la eficacia de AAS 100 mg, atorvastatina 20 mg y ramipril 10 mg para los 5 resultados clínicos se obtuvieron de metanálisis existentes[12–15]. Se confirmó la reducción de eventos cardiovasculares con AAS, estatina e IECA con reducciones del riesgo relativo entre 0,6 y 0,8. Se asumió que la reducción del riesgo relativo con el policomprimido era similar que con la monoterapia múltiple, ya que ambas consisten en los mismos principios activos y dosis.

Costes

Los costes de los eventos cardiovasculares agudos se obtuvieron de los grupos de diagnóstico relacionados obtenidos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad[16] y los de los fármacos, de la *web* de BOTPLUS[17]. El coste de 12,97 euros por mes (28 días) de los monocomponentes asociados fue igual al precio del policomprimido. Otros costes se obtuvieron de modelos económicos previos a este estudio y de la literatura[18,19]. Todos los costes se expresaron en euros de 2014.

Probabilidades de eventos y utilidades

Las probabilidades de que sucedan los distintos eventos cardiovasculares se obtuvieron de los grupos a placebo de los metanálisis[16,20] identificados en la revisión sistemática de literatura en Reino Unido. Las probabilidades asociadas a la muerte no cardiovascular se obtuvieron de las tablas de vida del año 2012 de varones y mujeres en España obtenidas del Instituto Nacional de Estadística[21].

Las utilidades asociadas con los diferentes estados de salud se obtuvieron de diferentes estudios de modelización económica publicados[22–24] no específicos de España (tabla 1).

Adherencia

Las adherencias al policomprimido y sus monocomponentes administrados simultáneamente en el caso base se derivan del estudio SPACE[11]. Este es un metanálisis de varios estudios (UMPIRE[25], IMPACT[26] y Kanyini GAP[27]) que reportan la adherencia de los pacientes tratados con un policomprimido frente a los pacientes tratados con los monocomponentes por separado. Los resultados muestran que, a los 15 meses, un 76% de los pacientes en tratamiento con el policomprimido son adherentes frente a solo el 49% de los tratados con los monocomponentes por separado. La proporción de pacientes adherentes se modeló según un valor inicial máximo que disminuía casi linealmente (en realidad, exponencialmente) durante los 15 meses hasta que llegaba al valor fijo y constante. Se asumió que todos los pacientes fueron adherentes a los 3 fármacos y se consideró no adherentes a los que no lo eran con ninguno de ellos.

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 13/01/2017. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 1
Fuentes de los parámetros clínicos y económicos del modelo

Evento/estado/parámetros del modelo	Probabilidad basal de eventos por ciclo	Eficacia del tratamiento: reducción relativa del riesgo de eventos por tratamiento individual			Evento agudo o coste trimestral en fase crónica (euros)		Utilidades	
		AAS	IECA	Estatina	Agudo	Crónico	Agudo	Crónico
Prevención secundaria	NA	NA	NA	NA	NA	29,55[18,a]	0,760[22]	0,836[22]
Muerte CV	0,00339[14]	0,87[24]	0,74[14]	0,75[14]	4,208[16]	NA	NA	0,000
SCA no fatal	0,00474[14]	0,71[12]	0,80[13]	0,69	3,647[18]	145,53[18,b]	0,760[22]	0,836[22]
Ictus no fatal	0,00185[14]	0,74[12]	0,71[13]	0,72[14]	4,950[16]	1.043,43[c]	0,629[22]	0,692[22]
Revascularización	0,00750[14]	0,71[12]	0,87[13]	0,77[14]	10,145[16]	NA	0,780[23]	NA
ICC no fatal con hospitalización	0,00154[20]	1,00	0,87[13]	0,85[15]	3,798[16]	784,84[19]	0,629[23]	0,800[24]

AAS: ácido acetilsalicílico; CV: cardiovascular; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NA: no aplicable; SCA: síndrome coronario agudo.
Los valores expresan medias.
[a] Se asume que se realiza una visita al cardiólogo a 118,43 euros la visita.
[b] Se incluye la prevención secundaria, pruebas de laboratorio, radiología convencional y pruebas complementarias, y se excluye hospitalización y prescripción farmacéutica.
[c] Basado en opinión de experto.

Análisis

Caso base

Los resultados se presentan por eventos cardiovasculares evitados cada 1.000 pacientes, además del coste incremental por años de vida y AVAC ganados. Debido a la incertidumbre de la literatura respecto a la persistencia en la adherencia a la medicación, se ha considerado un horizonte temporal de 10 años para todos los escenarios evaluados. En el caso base, el porcentaje de adherencia se toma del metanálisis del grupo SPACE[11]; los precios de los monocomponentes corresponden al precio actual en España, y además se aplica una tasa de descuento del 3% a costes y beneficios. Los pacientes no adherentes no obtienen beneficio alguno de su tratamiento y tienen el mismo riesgo basal de eventos cardiovasculares.

Escenarios alternativos

En estos se analizan los eventos cardiovasculares evitados y los resultados económicos variando alguna de las presunciones de adherencia, así como el precio de los fármacos, tanto del policomprimido como de los monocomponentes.

Los distintos escenarios que se han modelado tomando en cuenta la adherencia son: uno donde los pacientes puedan ser adherentes a 3, 2, 1 o ningún fármaco en lugar de ser adherentes a 3 o a ninguno; otro donde la adherencia a ambos tratamientos disminuya indefinidamente hasta los 10 años según la tasa de disminución del caso base; y por último, otro donde la adherencia al policomprimido disminuía hasta que alcanzaba la misma adherencia que los monocomponentes, momento a partir del cual los 2 mantienen una adherencia constante hasta los 10 años.

Respecto a los precios, estos se modificaron en 2 escenarios de la siguiente forma: aumentando hasta el doble el precio actual del policomprimido, y el otro reduciendo a la mitad el precio actual de la suma de los 3 monocomponentes por separado.

Análisis de sensibilidad

Para estudiar las áreas clave de incertidumbre del modelo, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad determinístico de sus principales variables. Además se evaluó la incertidumbre estocástica y multivariable del modelo con un análisis de sensibilidad probabilístico de 10.000 simulaciones.

RESULTADOS

A través del modelo se observa que en el caso base y en el plazo de 10 años ocurrirán un total de 239 y 285 eventos cardiovasculares no fatales por cada 1.000 pacientes en las ramas de policomprimido y de monocomponentes respectivamente, lo que corresponde a 46 eventos cardiovasculares no fatales y 11 eventos fatales evitados con el policomprimido. De lo que se desprende que con el policomprimido cardiovascular el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para evitar un evento cardiovascular no fatal es 22,2 y para evitar un evento cardiovascular fatal, 45,4.

Por otra parte, el análisis económico muestra que el policomprimido es una estrategia dominante frente a los monocomponentes en monoterapia múltiple tanto en coste incremental por año de vida como por AVAC ganado. Los resultados se observan en en la tabla 2 y tabla 3.

Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad determinístico muestra que la razón de coste-efectividad incremental es más sensible a la utilidad de la prevención secundaria en el infarto de miocardio crónico, la utilidad del infarto de miocardio crónico recurrente y la tasa de

Tabla 2
Resultados en salud (número de eventos) descontados para el caso base (en una población de 1.000 personas)

Eventos cardiovasculares	Policomprimido	Monocomponentes	Incremental
SCA	67,96	85,44	−17,48
Revascularización	112,45	132,07	−19,62
ICC con hospitalización	33,10	34,94	−1,84
Ictus	25,96	32,95	−6,99
Muerte CV	59,23	71,18	−11,95
Total de eventos CV no fatales evitados	239,47	285,4	−45,93
Total de eventos CV fatales evitados	59,23	71,18	−11,95

CV: cardiovascular; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; SCA: síndrome coronario agudo.

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 13/01/2017. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 3
Resultados económicos descontados para el caso base (en una población de 1.000 personas), costes y coste incremental por año de vida y año de vida ajustado por calidad ganado

	Policomprimido	Monocomponentes	Incremental
Costes (euros)	5.963.464,15	6.473.325,79	−509.861,64
Coste de los fármacos (euros)	1.245.373,41	1.236.573,49	
Costes directos de eventos agudos (euros)	2.815.782,80	3.161.686,53	
Costes directos de eventos crónicos (euros)	1.902.307,94	2.075.065,77	
AV ganados	7.386,12	7.335,06	51,06
AVAC ganados	6.147,32	6.098,98	48,34
RCEI por AV ganado	—	—	Policomprimido dominante
RCEI por AVAC ganado	—	—	Policomprimido dominante

AV: año de vida; AVAC: año de vida ajustado por calidad; RCEI: razón de coste-efectividad incremental.

descuento de los beneficios (material suplementario). Por su parte, en el análisis probabilístico se muestra que el policomprimido tiene un 90,9% de probabilidad de ser coste-efectivo con una disposición a pagar 30.000 euros por AVAC ganado en el caso base (figura 2).

Escenarios alternativos

Los resultados de los escenarios alternativos muestran que el policomprimido es una estrategia dominante o coste-efectiva en todos ellos, y además en todos los casos muestra una reducción tanto de los eventos cardiovasculares fatales como no fatales. El policomprimido se muestra además coste-efectivo en los 2 escenarios en que se varía el precio de los fármacos o el suyo propio. Variando las presunciones de adherencia, el policomprimido es una estrategia dominante frente a los monocomponentes y cambia en cada escenario los eventos cardiovasculares evitados. En el escenario en que los pacientes pueden ser adherentes a 3, 2, 1 o ningún fármaco, se evitan 11 eventos cardiovasculares no fatales (NNT = 90,9) y 5 eventos cardiovasculares fatales por cada 1.000 pacientes (NNT = 200) tratados con el policomprimido en 10 años. Por su parte, cuando la adherencia a ambas medicaciones disminuye indefinidamente hasta el final del horizonte temporal del modelo, se muestra que en 1.000 pacientes tratados en 10 años se evitarán 52 eventos cardiovasculares no fatales (NNT = 19,2) y 14 fatales (NNT = 71,4). Finalmente, cuando la adherencia al policomprimido disminuye hasta igualarse con la de los monocomponentes, en un periodo de 10 años se evitarán 13 eventos cardiovasculares no fatales (NNT = 76,9) y 3 eventos cardiovasculares fatales (NNT = 333,3) cada 1.000 pacientes. Los resultados obtenidos en estos análisis se observan en detalle en la tabla 4 y tabla 5.

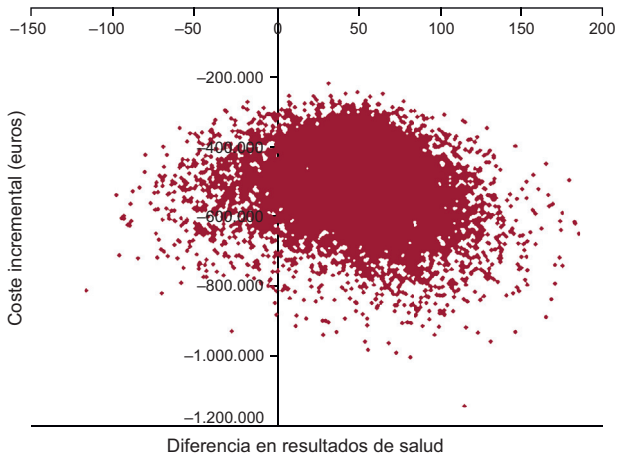

Figura 2. Plano de coste-efectividad incremental.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se han evaluado los potenciales beneficios clínicos y el coste-efectividad de una nueva estrategia terapéutica basada en el uso de un policomprimido cardiovascular (AAS 100 mg, atorvastatina 20 mg y ramipril 10 mg) frente a los mismos monocomponentes y dosis por separado para el tratamiento de pacientes en prevención secundaria cardiovascular desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español. Los resultados muestran que el tratamiento con el policomprimido cardiovascular, basado en un incremento de la adherencia terapéutica y, por lo tanto, en un incremento de la eficacia en el mundo real, podría evitar 46 eventos cardiovasculares no fatales y 11 fatales adicionales por cada 1.000 pacientes tratados frente al uso de los monocomponentes por separado. Además, una estrategia que incluya el policomprimido es una estrategia dominante (mayor efectividad y menor coste que el uso de los componentes por separado).

La efectividad de cualquier estrategia terapéutica está determinada por la eficacia demostrada en ensayos clínicos, pero también por el uso real (a cuántos pacientes se la prescribe) en una población determinada y el grado de adherencia del paciente a dicha terapia. En el caso de pacientes en prevención secundaria considerados estables tras un evento coronario, la eficacia de AAS, ramipril y atorvastatina se ha demostrado ampliamente en ensayos clínicos y metanálisis[13,28,29], por lo que se puede considerar idéntica independientemente de que el paciente tome dichos compuestos y dosis en forma de un policomprimido o como sus monocomponentes por separado. Sin embargo, aunque las guías europeas para pacientes con enfermedad coronaria estable recomiendan con un alto grado de evidencia el uso de AAS, estatinas e IECA para todos los pacientes[30], la realidad es que la prescripción conjunta de estos 3 fármacos en España se da apenas al 53,3% de los pacientes[31], y además hay amplia variabilidad entre diferentes hospitales en el porcentaje de pacientes a los que se prescriben estos 3 fármacos como indican las guías de práctica clínica. Además, cuando se analizan los eventos cardiovasculares de pacientes a los que se prescribe conjuntamente AAS, una estatina y un IECA, se observa una menor tasa de eventos que cuando se prescriben únicamente 2 de los componentes[32].

Un problema adicional es que, aun en el caso de que los medicamentos se prescriban, la adherencia de los pacientes a ellos sigue siendo baja, lo que en parte se debe a la polimedicación[33]. Un reciente estudio[34] ha mostrado que la adherencia a la medicación de los pacientes en prevención secundaria es del 45,5%. Estas bajas

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 13/01/2017. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 4
Resultados en salud descontados en los escenarios alternativos

Escenarios/número de eventos evitados	Adherencia a 3, 2, 1 o ningún monocomponente	Policomprimido tiene el doble de precio que en el caso base	Precio de la suma de los monocomponentes es la mitad que en caso base	Adherencia al policomprimido y sus monocomponentes disminuye indefinidamente	Adherencia al policomprimido disminuye hasta igualarse con la de los monocomponentes
SCA	−3,62	−17,48	−17,48	−20,21	−5,05
Revascularización	−3,71	−19,62	−19,62	−21,82	−5,63
ICC con hospitalización	−1,37	−1,84	−1,84	−2,09	−0,44
Ictus	−2,27	−6,99	−6,99	−8,08	−2,03
Muerte CV	−5,43	−11,95	−11,95	−14,48	−3,46
Eventos CV no fatales evitados (SCA, revascularización, ICC e ictus)	−10,97	−45,93	−45,93	−52,20	−13,15

CV: cardiovascular; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; SCA: síndrome coronario agudo.

Tabla 5
Resultados económicos descontados para los escenarios alternativos

Escenario	Adherencia a 3, 2, 1 o ningún monocomponente	Policomprimido tiene el doble de precio que en el caso base	Precio de la suma de los monocomponentes es la mitad que en el caso base	Adherencia al policomprimido y sus monocomponentes disminuye indefinidamente	Adherencia al policomprimido disminuye hasta igualarse con la de los monocomponentes
Costes incrementales (euros)	−118.941,93	735.511,78	108.425,11	−590.398,33	−172.037,50
AV incrementales	21,99	51,06	51,06	63,91	22,44
AVAC incrementales	20,03	48,34	48,34	60,19	21,11
RCEI por AV ganado (euros)	Policomprimido dominante	14.404,88	2.123,49	Policomprimido dominante	Policomprimido dominante
RCEI por por AVAC ganado (euros)	Policomprimido dominante	15.214,88	2.242,89	Policomprimido dominante	Policomprimido dominante

AV: año de vida; AVAC: año de vida ajustado por calidad; RCEI: razón de coste-efectividad incremental.

tasas no se han demostrado suficientes para que en la práctica real se consiga reducir los eventos cardiovasculares[35].

A tenor de las anteriores premisas, los resultados obtenidos en nuestro modelo sobre prevención secundaria con el uso de un policomprimido no deberían sorprender si se tiene en cuenta que son principios activos de eficacia demostrada en ensayos clínicos, y que además permiten asegurar que se prescriba a todos los pacientes de manera homogénea AAS, una estatina y un IECA. Además, como se ha demostrado en estudios previos[11,25–27,34,36], el uso de un policomprimido aumenta la adherencia al tratamiento al reducir la polimedicación, lo que repercute en el objetivo de asegurar que los pacientes reciben y toman los medicamentos y las dosis establecidos por las guías terapéuticas.

Limitaciones

El presente estudio, como otros basados en modelizaciones, tiene una serie de limitaciones que se debe tener en cuenta. En ausencia de datos específicos de la población española, se ha basado en datos de otros países para proporcionar al modelo algunos de los parámetros de entrada. Debido a las diferencias en las características de los pacientes de diferentes países y sus sistemas de salud, podría aumentar la incertidumbre en los resultados. Sin embargo, la realización de unos análisis de sensibilidad de estos supuestos confirmó la solidez de los datos del caso base. Además, este caso se ha considerado como caso base de que la adherencia a los monocomponentes por separado es a los 3 monocomponentes o a ninguno de ellos. Sin embargo, en un escenario más realista, los pacientes podrían ser adherentes a 1 fármaco, a 2 o a 3. No obstante, los resultados de este escenario alternativo demuestran que el uso del policomprimido cardiovascular conlleva un mayor número de eventos cardiovasculares evitados respecto al uso de los monocomponentes por separado y es más efectivo y más barato. Otra limitación es considerar que la adherencia a ambos tratamientos es constante en el tiempo, si bien pueden ocurrir otras circunstancias en la realidad, como que la adherencia a ambos tratamientos disminuya indefinidamente o que la adherencia al policomprimido vaya disminuyendo hasta alcanzar la misma adherencia que los monocomponentes, que es constante. En cualquiera de ambos supuestos, no obstante, el uso del policomprimido cardiovascular conlleva un mayor número de eventos cardiovasculares evitados respecto al uso de los monocomponentes por separado, por lo que de nuevo es la estrategia dominante.

En definitiva, el uso de una estrategia que contenga un policomprimido cardiovascular es dominante comparada con el uso de los monocomponentes por separado, tanto en el modelo base propuesto como en sus alternativos, lo que implica que es la estrategia más efectiva y menos costosa. Esto es posible por la mejora de la adherencia que conlleva el uso del policomprimido y porque el precio del policomprimido en España es el mismo que la suma de los precios de los monocomponentes. Como alternativa a este escenario de paridad de precios, se han desarrollado otros 2 escenarios hipotéticos, 1 en el que el precio del policomprimido fuera el doble que el precio actual de la suma de los componentes y otro en el que el precio de la suma de los monocomponentes fuera la mitad del precio actual del policomprimido. En ambos escenarios, el uso del policomprimido sería también una estrategia coste-efectiva.

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 13/01/2017. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio demuestran, en línea con lo publicado por otros grupos, que el uso de una estrategia terapéutica que contenga un policomprimido compuesto de AAS, atorvastatina y ramipril, frente al uso de los mismos fármacos por separado, resulta ser coste-efectiva para abordar la prevención secundaria cardiovascular, con un potencial beneficio clínico gracias a que el policomprimido facilita la adherencia de los pacientes a las guías terapéuticas.

CONFLICTO DE INTERESES

V. Barrios, J.M. Castellano y J. Cosin-Sales han recibido honorarios por su colaboración en la interpretación de los resultados y la elaboración del manuscrito. V. Fuster no tiene ningún conflicto de intereses. L. Kaskens, J.E. Ruiz, I. Zsolt y A. Gracia son empleados de Ferrer y han colaborado en la realización del estudio.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- A pesar de la eficacia demostrada de los fármacos utilizados en prevención secundaria, la adherencia de los pacientes es muy baja, estimada en tan solo un 57%.
- La adherencia de los pacientes a los tratamientos crónicos es una de las prioridades de la agenda de Salud Pública de la Unión Europea y una de las preocupaciones de la comunidad médica.
- Diferentes estudios han mostrado que las estrategias basadas en policomprimidos incrementan la adherencia de los pacientes y mejoran sus resultados de salud.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Los resultados del modelo objeto de estudio muestran que aumentar la adherencia terapéutica gracias al tratamiento con un policomprimido cardiovascular en lugar de los componentes por separado incrementa su potencial beneficio clínico al disminuir la tasa de nuevos eventos.
- Además, el policomprimido se muestra en el modelo como una estrategia coste-efectiva, e incluso dominante, en multitud de escenarios y supuestos, incluidas potenciales variaciones de su precio o del precio de la suma de los monocomponentes, lo que podría hacer del policomprimido la potencial estrategia de elección para estos pacientes.

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.recesp.2016.05.011.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bansilal S, Castellano JM, Fuster V. Global burden of CVD: focus on secondary prevention of cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2015;201:1–7.
2. Prescription and adherence to medical plans. *European Commission European innovation partnership on active and healthy ageing.* 2015;1–44. [citado 9 Feb 2016]. https://webgate.ec.europa.eu/eipaha/library/index/show/id/1011.
3. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med.* 2012;125:882–887.
4. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J.* 2013;34:2940–2948.
5. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J.* 2008;155:772–779.
6. Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;60:657–665.
7. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353:487–497.
8. Gaziano T, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis (structured abstract). *Lancet.* 2006;368:679–686.
9. Becerra V, Gracia A, Desai K, et al. Cost-effectiveness and public health benefit of secondary cardiovascular disease prevention from improved adherence using a polypill in the UK. *BMJ Open.* 2015;5:e007111.
10. Zeymer U, Jünger C, Zahn R, et al. Effects of a secondary prevention combination therapy with an aspirin, an ACE inhibitor and a statin on 1-year mortality of patients with acute myocardial infarction treated with a beta-blocker. Support for a polypill approach. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:1563–1570.
11. Webster R, Patel A, Selak V, et al. SPACE Collaboration.Effectiveness of fixed dose combination medication (''polypills'') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: A prospective, individual patient data meta-analyses of 3140 patients in six countries. *Int J Cardiol.* 2016;205:147–156.
12. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2009;373:1849–1860.
13. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators.Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction and stroke in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342:145–153.
14. Ward S, Jones ML, Pandor A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess (Rockv).* 2007;11:1–6.
15. Vale N, Nordmann A, Schwartz GG, et al. Statins for acute coronary syndrome (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;6:CD006870.
16. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. GRD 2011 [citado 9 Feb 2016]. http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/SNS2011_PESOS_COSTES_AP25_DEF.pdf.
17. BOTPLUS. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos en España; 2014 [citado 9 Feb 2016]. https://botplusweb.portalfarma.com/
18. Sicras-Mainar A, Fernández De Bobadilla J, Navarro-Artieda R, Martín I, Varela-Moreno C. Morbimortalidad y consumo de recursos asociados tras síndrome coronario agudo en una población española. *Rev Clin Esp.* 2011;211:560–571.
19. Delgado JF, Oliva J, Llano M, et al. Costes sanitarios y no sanitarios de personas que padecen insuficiencia cardiaca crónica sintomática en España. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:643–650.
20. Saha SA, Molnar J, Arora RR. Tissue ACE inhibitors for secondary prevention of cardiovascular disease in patients with preserved left ventricular function: a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2007;12:192–204.
21. Tablas de vida, España. Madrid: Instituto Nacional de Estadistica; 2012 [citado 9 Feb 2016]. http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t20/p319a/serie/p01/l0/&file=01001.px&type=pcaxis&L=0.
22. Ara R, Pandor A, Stevens J, et al. Prescribing high-dose lipid-lowering therapy early to avoid subsequent cardiovascular events: is this a cost-effective strategy? *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:474–483.
23. Taylor DC, Pandya A, Thompson D, et al. Cost-effectiveness of intensive atorvastatin therapy in secondary cardiovascular prevention in the United Kingdom, Spain, and Germany, based on the Treating to New Targets study. *Eur J Health Econ.* 2009;10:255–265.
24. Choudhry NK, Patrick AR, Antman EM, Avorn J, Shrank WH. Cost-effectiveness of providing full drug coverage to increase medication adherence in post-myocardial infarction medicare beneficiaries. *Circulation.* 2008;117:1261–1268.
25. Thom S. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD. The UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:918–929.
26. Selak V, Elley CR, Bullen C, et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ.* 2014;348:1–15.
27. Patel A, Cass A, Peiris D, et al. Kanyini Guidelines Adherence with the Polypill (Kanyini GAP) Collaboration.A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22:920–930.
28. Collaboration AT. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ.* 1994;308:81–106.
29. Athyros VG, Papageorgiou A, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus "usual" care

Documento descargado de http://www.revespcardiol.org el 13/01/2017. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin.* 2002;18:220–228.
30. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34:2949–3003.
31. Ferreira-González I, Carrillo X, Martín V, et al. Interhospital variability in drug prescription after acute coronary syndrome: insights from the ACDC study. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:117–124.
32. Oliveras Vilà T, Ferrer Massot M, Curós Abadal A, et al. Real-life use of the polypill components (ASA+ACEI+statins) after an acute coronary syndrome and long-term mortality. *Int J Cardiol.* 2014;177:209–210.
33. Hippisley-Cox J, Coupland C. Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ.* 2005;330:1366.
34. Castellano J, Sanz G, Penalvo J, Bansilal S, Fernandez-Ortiz A. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2071–2082.
35. Bansilal S, Castellano J, Wei H, Vinado E, Freeman A, Spettell C. Assessing the impact of medication adherence on long-term outcomes post myocardial infarction. ESC Congress 365. 2014 [citado 9 Feb 2016]. http://congress365.escardio.org/Search-Results?vgnextkeyword=C365PRESENTATION106365#.Vq-ABNLhDGg.
36. Liu H, Massi L, Eades AM, et al. Implementing Kanyini GAP, a pragmatic randomised controlled trial in Australia: findings from a qualitative study. *Trials.* 2015;16:425.